

Univerzita Karlova
Pedagogická fakulta
Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Skolióza jako symptom u vybraných autozomálně dominantních onemocnění

Scoliosis as a symptom in selected autosomal dominant diseases

Karolina Bryanová

Vedoucí práce: RNDr. Ing. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením
na vzdělávání — Pedagogika (B BI-PG)

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Skolióza jako symptom u vybraných autozomálně dominantních onemocnění potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 5.4.2019

Velké díky patří mému vedoucímu práce RNDr. Ing. Edvardu Ehlerovi, Ph.D. za veškerý jeho čas obětovaný této bakalářské práci a také doporučení a rady, které mi při zpracovávání věnoval.

ABSTRAKT

Tématem této diplomové práce je skolióza jako symptom u vybraných onemocnění, které se vyznačují autozomálně dominantní dědičností. Hlavním cílem práce je shrnout nejnovější teoretické poznatky o těchto chorobách. Dále také, kromě popisu problematiky skolióz a dalších deformit páteře, seznámit čtenáře i s ostatními klinickými projevy, zejména na pohybovém aparátu a genetickou podstatou jednotlivých onemocnění. Práce je rešeršním zpracováním dostupných informací k tomuto tématu, se zaměřením na zahraniční studie, zejména v oblasti nových poznatků z oblasti genetiky a klasifikace jednotlivých onemocnění. Výsledkem práce je bližší popsání těchto tří onemocnění: Marfanův syndrom, osteogenesis imperfecta a Sticklerův syndrom. U Marfanova syndromu se skolióza vyskytuje u 50-64 % postižených, u osteogenesis imperfecta se výskyt tohoto symptomu pohybuje mezi 39-82 %, přičemž vyšší výskyt a zároveň závažnější formy skolióz nalezneme u typu III dále typu IV a nejméně u typu I. A jako poslední Sticklerův syndrom I. typu s 34% výskytem skoliózy. U všech těchto onemocnění jde o mutace genů pro proteiny pojivových tkání, přesněji o mutace genů pro fibrilin-1, kolagen I, alfa 1 a kolagen I, alfa 2 a kolagen II, alfa 1. Tyto mutace jsou příčinou jak skolióz a dalších deformit axiálního a apendikulárního skeletu, tak ligamentózní laxicity (vedoucí k hypermobilitě) a také hypotonie svalstva.

KLÍČOVÁ SLOVA

skolióza, Marfanův syndrom, osteogenesis imperfecta, Sticklerův syndrom

ABSTRACT

The topic of this thesis is scoliosis as a symptom of selected diseases which are characterized by autosomal dominant inheritance. The main objective is to summarize the latest theoretical knowledge about these diseases. Furthermore, in addition to describing the problems of scoliosis and other spinal deformities, to acquaint the reader with other clinical signs, especially regarding the musculoskeletal system and the genetic nature of particular diseases. This thesis aims to process the information available on this subject, focusing on international studies, especially in the area of new knowledge in the field of genetics and classification of various diseases. The result is a more detailed description of these three diseases: Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta, and Stickler syndrome. In Marfan syndrome, scoliosis occurs in 50-64% of affected patients, for osteogenesis imperfecta the presence of this symptom is between 39-82%, with a higher incidence and also the more serious forms of scoliosis found in type III, type IV and with the lowest incidence found in type I. The last one is Stickler syndrome type I with a 34% incidence of scoliosis. In all these diseases in terms of mutations in the genes for the proteins of the connective tissue, more specifically, to mutations in the genes for fibrillin-1, collagen I alpha 1 and collagen I, alpha 2, and collagen II, alpha 1. These mutations are the cause of scoliosis and other deformities of axial and appendicular skeleton, and ligamentous laxity (leading to hypermobility) and muscle hypotonia.

KEYWORDS

scoliosis, Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta, Stickler syndrome

Obsah

Obsah	5
Úvod	7
1 Anatomie páteře.....	8
1.1 Nosné komponenty páteře.....	8
1.2 Fixační komponenty páteře.....	9
1.2.1 Dlouhé vazy	9
1.2.2 Krátké vazy	10
1.3 Meziobratlové ploténky	11
1.4 Zakřivení páteře	12
1.4.1 Lordóza a kyfóza	12
1.4.2 „Fyziologická skolióza“	13
2 Skolióza	15
2.1 Klasifikace	16
3 Autozomálně dominantní dědičnost	20
3.1 Autozom.....	20
3.2 Dominantní dědičnost	20
4 Marfanův syndrom	21
4.1 Klinický obraz se zaměřením na pohybový aparát	22
4.2 Dědičnost - mutace genu pro fibrilin	27
5 Osteogenesis imperfecta	28
5.1 Klasifikace	28
5.2 Klinický obraz se zaměřením na pohybový aparát	31
5.3 Dědičnost - mutace genů COL1A1 a COL1A2	33
6 Sticklerův syndrom.....	37

6.1	Klasifikace	37
6.2	Klinický obraz se zaměřením na pohybový aparát	38
6.3	Dědičnost - mutace genu COL2A1	39
Závěr		41
Seznam použitých informačních zdrojů		43
Seznam zkratek		49

Úvod

Tématem mé práce je skolióza jako symptom u autozomálně dominantních onemocnění. Hlavním cílem práce je rešeršní zpracování tohoto tématu a vyhledání autozomálně dominantních onemocnění, u kterých se skolióza vyskytuje jakožto jeden z klinických znaků. A dále vyhledání dostupných informací k problematice skolióz, potažmo deformitám páteře u jednotlivých onemocnění.

V úvodních dvou kapitolách je popsána anatomie páteře – obratle, pojivové struktury a také její fyziologické zakřivení a dále skolióza, jakožto patologické zakřivení páteře, a její klasifikace. Ve třetí, poslední z úvodních kapitol, stručně definuji autozomálně dominantní dědičnost.

V dalších třech kapitolách se věnuji autozomálně dominantním onemocněním, u kterých se skolióza vyskytuje. Jde o Marfanův syndrom, Osteogenesis imperfecta a Sticklerův syndrom. U každého z těchto jednotlivých onemocnění představuji jeho klinický obraz zejména v oblasti pohybového aparátu se zvláštním zaměřením na osový systém a výskyt skoliózy. A dále u uvedených onemocnění popisuji genetickou podstatu vzniku tohoto onemocnění, tedy mutace pro konkrétní geny – fibrilin-1, kolagen I, alfa 1 a alfa 2 a kolagen II, alfa 1.

1 Anatomie páteře

1.1 Nosné komponenty páteře

Základními stavebními prvky páteře (lat. *columna vertebralis*) jsou obratle (lat. *vertebrae*). V lidském těle jich je celkem 33–34 (dle počtu obratlů kostrčních) – 7 obratlů krčních, 12 hrudních, 5 bederních, 5 křížových (synostózou spojených v kost křížovou) a 4–5 kostrčních. Všechny obratle (s výjimkou prvního krčního obratle – atlasu a druhého krčního obratle – axisu) mají v principu velmi podobnou stavbu skládající se z obratlového těla, obratlového oblouku (který ohraničuje obratlový otvor) a obratlových výběžků. (Hudák, Kachlík, 2017)

Nosnou částí páteře jsou na ventrální straně uložená obratlová těla (*corpus vertebrae*). Jejich vzájemné styčné plochy (*lamina terminalis*) jsou tvořeny silnější deskovitou kompaktní (oproti tenčí kompaktní na bočních stranách), na kterou jsou připojeny chrupavčité meziobratlové ploténky (*disci intervertebrales*). Obratlové tělo je vyplněno spongiozní tkání s červenou kostní dření s funkcí krvetvorby. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Hudák, Kachlík, 2017)

Na dorzální straně je k obratlovému tělu připojen obratlový oblouk (*arcus vertebrae*). U jednotlivých obratlů se tímto vytváří páteřní otvor (*foramen vertebralis*) společně se zadními obvody meziobratlových plotének a vazy. Z jednotlivých otvorů je vytvořen páteřní kanál (*canalis vertebralis*), chránící v sobě probíhající míchu, její obaly, míšní kořeny a cévní pleteně. Kromě protektivní funkce je také úponem páteřních vazů (viz dále). Oblouky se skládají z pediklu (*pediculus arcus vertebrae*), který je nejužším místem oblouku při napojení na obratlové tělo a z obloukovité lamely (*lamina arcus vertebrae*), která obemyká míchu. Z kraniální i kaudální strany se na začátku oblouku za pediklem nachází, zleva i zprava, zářezy (*insicula vertebralies superior* – mělká, *insicula vertebralies inferior* – hluboká), které u dvou sousedních obratlů vytváří párové meziobratlové otvory (*foramina intervertebralia*), kterými odstupují míšní nervy (a vstupují drobné cévy). (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Hudák, Kachlík, 2017; Grim, Druga, 2001)

Poslední částí obratlů jsou obratlové výběžky – přesněji dva páry a jeden výběžek nepárový. Od oblouků zevně odstupují párové příčné výběžky (*processi transversi*).

U hrudních obratlů jsou na ventrální straně těchto výběžků kloubní jamky (fovea costalis processus transversi) pro skloubení s hrbolkem na žebrech (tuberculum costae). U krčních obratlů je tento výběžek vybavený otvorem (foramen costotransversarium), kterým u obratlů C1 až C6–7 prochází páteřní tepna (arteria vertebralis). Druhým párovým výběžkem jsou kloubní výběžky (processus articulares), připojené těsně za insicura vertebralis superior et inferior. Díky těmto ploškám dochází ke kloubnímu spojení kraniálnějším (processus articulares inferior) s kaudálnějším obratlem (processus articulares superior). Posledním nepárovým výběžkem je trnový (processus spinosus), který odstupuje dorzálním směrem ze středu obratlového oblouku. Trnové, stejně jako příčné výběžky jsou místem začátku vazů (viz dále) a svalů fixujících obratle a zajišťujících pohyblivost páteře. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Grim, Druga, 2001)

1.2 Fixační komponenty páteře

Jednou z fixačních komponent páteře jsou vazivová spojení, druhou složku pak tvoří svaly. Vazy (nebo také ligamenta) dělíme na dlouhé, které probíhají a zpevňují prakticky celou páteř a krátké, které spojují jednotlivé obratlové oblouky a výběžky dvou sousedních obratlů. Funkcí vazivových struktur páteře je mimo poměrně pasivní role stabilizační (zpevňují a fixují pohybový systém), také proprioreceptivní funkce (díky hojné inervaci) jakožto zdroj informací o napětí, a tím o směru pohybu jednotlivých úseků páteře. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009)

1.2.1 Dlouhé vazy

V průběhu páteře se nacházejí dva hlavní dlouhé vazy. Prvním je přední podélný vaz (lig. longitudinale anterius), který najdeme podél přední strany obratlových těl od C₁ až po S₁. Jde o 20–25 mm široký pruh kolagenního vaziva, jenž je fixován k hornímu a dolnímu okraji obratlového těla. Při záklonu (retroflexi) dochází k napnutí vazů a jeho funkcí je zabránit ventrálnímu posunu meziobratlových plotének. Kaudálně tento vaz pokračuje jako ligamentum sacrococcygeum anterius. Druhým hlavním vazem zpevňujícím páteř je zadní podélný vaz (lig. longitudinale posterius), který najdeme podél zadní strany obratlových těl (tzn. na přední stěně páteřního kanálu) od kosti týlní po kost křížovou. Tento vaz je užší než přední podélný vaz, v oblasti bederní páteře je vůbec nejúžší, a je fixovaný k meziobratlovým destičkám (v oblasti bederní páteře spíše

k periostu obratlových oblouků). Při předklonu (anteflexi) se napíná a jeho funkcí je bránit výhřezu meziobratlové ploténky dorzálně (do páteřního kanálu). I tento vaz má kaudální pokračování, a to v podobě lig. sacrococcygeum posterius profundum vedoucího po zadní straně až k tělu kostrčních obratlů. Posledním dlouhým vazem táhnoucím se od crista sacralis mediana po zadním povrchu kosti křížové k cornua coccygea, je lig. sacrococcygeum posterius superficiale, které uzavírá hiatus sacralis. (Dylevský, 2009; Hudák, Kachlík, 2017)

1.2.2 Krátké vazy

Krátké vazy tvoří čtyři hlavní skupiny. Prvními z nich jsou tzv. žluté vazy (ligg. flava nebo také lig. interarcualia), které najdeme mezi sousedními obratlovými oblouky, na kterých se upínají do jejich periostu po celém obvodu. Jak název napovídá, je pro ně typická žlutá barva a také vysoký podíl elastických vláken, kterých v kraniokaudálním směru ještě přibývá (v úseku bederní páteře jsou tedy nejsilnější). Funkcí těchto vazů je udržování vzpřímené polohy páteře a stabilizace pohybových segmentů při předklonu, kdy dochází k jejich napínání. Díky své pružnosti umožňují návrat segmentu do původní polohy (jsou schopny pasivní extenze). (Čihák, 2016; Dylevský, 2009)

Dalšími jsou ligg. interspinalia, která jsou mezi trnovými výběžky sousedních obratlů (společně s interspinálními svaly). Tyto vazy jsou z málo pružných kolagenních vláken a tím omezují rozevírání trnových výběžků při předklonu, čímž limitují flexi trupu a díky svému napětí napřimují pohybové segmenty páteře ve vzpřímené poloze. Jejich tvar je přizpůsoben tvaru trnových výběžků (v krční oblasti jsou stejně jako trnové výběžky rozdvojeny). V oblasti hrudní a krční páteře tyto vazy přesahují dorzálně přes hroty trnových výběžků a podle toho v těchto místech nesou název ligg. supraspinalia. V oblasti přechodu krční páteře a týlní kosti (os occipitale – protuberantia occipitalis externa) pak pokračují v podobě lig. nuchae. Lig. nuchae, obdobně jako interspinální vazy napomáhá fixaci hlavy ve vzpřímené poloze. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Hudák, Kachlík, 2017)

Posledními z krátkých vazů jsou ligg. intertransversaria, nacházející se mezi příčnými výběžky (oblasti bederní páteře se nazývají processus costarii), stejně jako předchozí

ligamenta, vedou souběžně se stejnojmennými svaly (mm. intertransversarii), které jsou vyvinuty hlavně v oblasti krční páteře. Tyto vazy limitují předklon a na kontralaterální straně úklon. Další významnou funkci plní v oblasti hrudní páteře, kde jsou součástí vaziva hrudníku, které napomáhá při výdechu. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Hudák, Kachlík, 2017)

Z čeho jsou tvořeny vazy

Vazy nebo také ligamenta, jsou svazky vláken, které jsou součástí kloubních pouzder a zpevňují je nebo probíhají v pruzích samostatně a spojují sousední kosti (mimokloubní vazy). Vazy jsou tvořeny svazky kolagenních vláken v různém poměru s vlákny elastickými. Vazivová vlákna nemají pravidelné uspořádání a ani rozložení fibroblastů (oproti šlachám). Standardně se udává 4–5 % elastických vláken, podle Konvičkové a Valenty (2006) 1,5 % vláknitého elastinu, přičemž u vazů spojujících obratlové oblouky je poměr vyšší. (Dylevský, 2009)

Biochemicky jsou ligamenta tvořena ze dvou třetin vodou a z jedné třetiny pevnou složkou, která je pravděpodobně zodpovědná za buněčné funkce a viskoelastické chování. 70–80 % tuhé složky vazů tvoří kolagen a to z 85 % kolagen typu I, dále kolageny typu II, VI, V, XI a XIV (zbytek je tvořen proteoglykany, elastinem a dalšími proteiny a glykoproteiny, jako aktin, laminin a integriny). Základním schématem kolagenové struktury je levotočivá trojitá šroubovice (monomer kolagenu, také kolagenová molekula nebo tropokolagen), přičemž samotný kolagen je tvořen převážně aminokyselinami glycin (více než 30 %), prolin (13 %) a hydroxyproline (9 %). (Frank, 2004; Konvičková, Valenta, 2006)

Pro stavbu vazů je stejně jako pro šlachy, aponeurózy a kloubní pouzdra typické velmi pevné, ale ohebné tuhé kolagenní vazivo, které je uspořádané do provazců. Z převážně elastického vaziva (žluté vazivo), které dává těmto vazům pružnost, jsou tvořena ligg. flava, která mají cca 71 % elastických vláken. (Dylevský, 2009)

1.3 Meziobratlové ploténky

V neposlední řadě jsou důležitým komponentem páteře meziobratlové ploténky (nebo také destičky), které propojují obratlová těla sousedních obratlů a jsou tak hlavními spoji páteře.

V lidském těle jich je celkem 23, první se nachází mezi C2 a C3 a poslední mezi obratli L5 a S1. Tyto destičky, se svou tloušťkou mezi 7–10mm, tvoří třetinu délky páteře (dle Dylevského (2009) jde o maximálně 25 % délky páteře). Meziobratlové ploténky mechanicky chrání obratle především proti vertikálně působícímu tlaku, naproti tomu smykové zatížení (torzní rotace nad 5°) způsobuje poškození plotének. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009)

Meziobratlové ploténky jsou složeny z tlustého vazivového prstence (anulus fibrosus), který obklopuje přibližně ve středu zasazené (nachází se blíže dorzálnímu okraji) huspeninové jádro (nucleus pulposus) a společně jsou uloženy mezi, méně než 1mm tlustou, vrstvou hyalinní chrupavky. Anulus je tvořen z 10 až 25 soustředně uspořádaných lamel (udávaný počet lamel se u jednotlivých autorů liší), tvořených kolagenními vlákny I. typu (centrální lamely) a II. typu (periferní lamely). Vlákná probíhají různým směrem pod určitým úhlem (dle úseku páteře od 30–80°) a vytváří tak komplikovanou trojrozměrnou strukturu. V okrajové části ploténky najdeme ještě velmi pevná vazivová vlákna, která se připojují k periostu obratlových těl a podélným vazům páteře. Nucleus má na povrchu pevnější obal, z poslední lamely anulus fibrosus, který obklopuje chordové buňky uložené v síti retikulárních vláken a v tekutině synoviální tekutině podobné. (Urban, Roberts, 2003; Dylevský, 2009)

1.4 Zakřivení páteře

1.4.1 Lordóza a kyfóza

Pro fyziologické zakřivení páteře je typické dvakrát esovitě prohnuté zakřivení, a to v sagitální rovině páteře, tedy předozadně. Jde o tato čtyři zakřivení: krční lordóza a bederní lordóza, které jsou typické svou konvexitou ventrálním směrem a dále hrudní kyfóza a křížová kyfóza, pro které je typická konvexita dorzálním směrem. Při popisu zakřivení páteře se využívá udání vrcholu zakřivení jednotlivých prohnutí – u krční lordózy je to mezi obratlem C4–C5, u bederní jsou vrcholem obratle L3–L4, jak uvádí Dylevský (2009) stejně jako Čihák (2016). Grim a Druha (2006) uvádí jako vrchol bederní lordózy L5. Pro hrudní kyfózu jsou vrcholem obratle Th6 a Th7 (hrudní kyfóza od dolní hrudní páteře Th10 přechází v bederní lordózu) a v neposlední řadě u kosti křížové je

konvexita přítomna v podobě prohnutí os sacrum. Na hranici L5/S1 je charakteristické úhlovité zalomení páteře – promotorium, což je přechod mezi bederní páteří a os sacrum. Toto esovité zakřivení páteře jednak zvyšuje pružnost a zároveň pevnost páteře, ale také umožňuje pérování páteře při chůzi a doskocích. Dylevský uvádí, že díky dvakrát esovitému prohnutí je páteř sedmnáctkrát pevnější, při kompresi v kraniokaudálním směru, oproti hypotetické páteři bez oblouku (vychází ze vzorce, ve kterém lze pevnost páteře vyjádřit C^2+1 , kdy „C“ se rovná počtu oblouků). (Grim, Druga, 2001; Dylevský, 2009; Čihák, 2016)

Toto zakřivení vzniká až jako kompenzační zakřivení páteře, páteř plodu je kyfotická, pouze s nepatrným promotoriem (tzv. primární zakřivení), stejně tak i páteř novorozence, která však v poloze na zádech zaujímá tvar podložky. Sekundární zakřivení, tedy lordózy, jsou v tomto období pouze naznačeny a vznikají až jako kompenzační zakřivení způsobené aktivací šíjových svalů a hlubokého zádového svalstva. V době, kdy dítě v poloze vleže na břiše začne zvedat hlavičku aktivací šíjového svalstva, dochází ke zvýraznění krční lordózy. Bederní lordóza pak vzniká společně s aktivací hlubokého zádového svalstva při vzpřimování trupu (při sedu, stojí a chůzi). K fixaci tohoto kompenzačního zakřivení dochází až kolem 6. roku života (do té doby v poloze na zádech mizí). Hrudní kyfóza je pak tedy zbytkem primárního zakřivení a kompenzuje nad a pod sebou vytvořené lordózy. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Grim, Druga, 2001)

1.4.2 „Fyziologická skolióza“

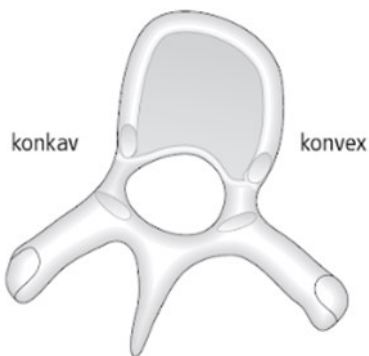
K zakřivení páteře dochází také ve frontální rovině, tedy do stran, v tom případě se toto zakřivení nazývá skolióza (nebo také bočivost). V literatuře je toto vybočení často popisováno jako tzv. „fyziologická skolióza“. Jde o boční prohnutí páteře, ovšem bez rotace obratlů, nejčastěji s vrcholem v úseku Th3 – Th5. Toto vybočení může být následkem několika faktorů vedoucích k nesouměrnému zatížení páteře: asymetrická váha orgánů, lateralita ve spojitosti s nošením břemen, ale zejména tzv. zkřížená asymetrie končetin, vyvolávající sešikmení páteře (levá dolní končetina je zpravidla delší než pravá). U 85 % případů toto vybočení směřuje vpravo, a tedy u zbylých 15 % vlevo. (Čihák, 2016; Dylevský, 2009; Grim, Druga, 2001; Hudák, Kachlík, 2017)

Jak ale bude popsáno v následující kapitole, názvem skolióza je označován patologický stav páteře, při němž dochází společně s vybočením páteře také k rotaci jednotlivých obratlů, a proto je označení „fyziologická skolióza“ zavádějící a nevhodné. (Dylevský, 2009)

2 Skolióza

Skolióza je deformitou páteře a žeber (jež jsou napojena ke dvěma ploškám hrudního obratle v rozsahu Th2–Th9 (fovea costalis superior et inferior) a na jednu kloubní plošku u obratlů Th1, Th10 až Th12), která se projevuje ve frontální rovině. Dochází nejen k laterálnímu zakřivení páteře v rovině frontální, ale také k rotaci jednotlivých obratlů. Křivka zakřivení páteře může být buď jednoduchá (tzv. tvar „C“) nebo dvojitá (tzv. tvar „S“). (Koudela, 2004; Sosna, 2001; Hudák, Kachlík, 2017)

Jde o komplikovanou deformaci, pro niž je charakteristické laterální zakřivení ve frontální rovině a také rotace obratlů. S postupnými změnami, při nichž dochází k rotaci obratlů se processi spinosi rotují směrem ke konkavitě křivky a corpora vertebrae rotují naopak směrem ke konvexitě. Na obratle napojená žebra tlakem obratlů také rotují, čímž se na konkávní straně stlačují k sobě a na konvexní straně křivky dorzálním směrem, čímž vzniká charakteristický gybus (hrudní val). S progresí deformity dochází také k zakřivení v sagitální rovině, tedy ke změně fyziologického zakřivení lordózy a kyfózy, a hrudník se stává ovoidní. (Koudela, 2004)



Obr. č. 1 – deformita obratle s jeho rotací (Börm, 2009)



Obr. č. 2 – a – laterální zakřivení ve frontální rovině, b – gybus (Börm, 2009)

Dle etiologie rozlišujeme skoliózu nestrukturální (nebo také funkční), při které nedochází k anatomickým změnám na obratlových tělech, kloubech či vazivovém aparátu a proto je možná korekce. Vzniká zpravidla chorobným působením, které nerovnoměrně zatěžuje páteř. Pokud ale toto působení přetrvává dlouhodobě, může dojít i ke strukturálním změnám a tedy k přeměně na skoliózu strukturální. (Koudela, 2004)

Skolióza strukturální se vyznačuje vznikem různě rozvinutých anatomických změn na kostech, kloubech a měkkých tkáních. Při vyšetření u strukturálních skolióz vidíme na straně konvexity křivky val, který se v předklonu ještě více zvýrazní (Adamsův test). Z hlediska etiopatogeneze pak skoliózu strukturální můžeme dělit do několika skupin, a to zaprvé skoliózu kongenitální, za druhé idiopatickou, dále neuromuskulární skoliózu, skoliózu při neurofibromatóze a při poruchách pojivové tkáně – mezenchymu a v neposlední řadě sekundární skoliózy (při jiných onemocněních, například revmatických onemocněních, po úrazech, operacích...) (Koudela, 2004; Sosna 2001)

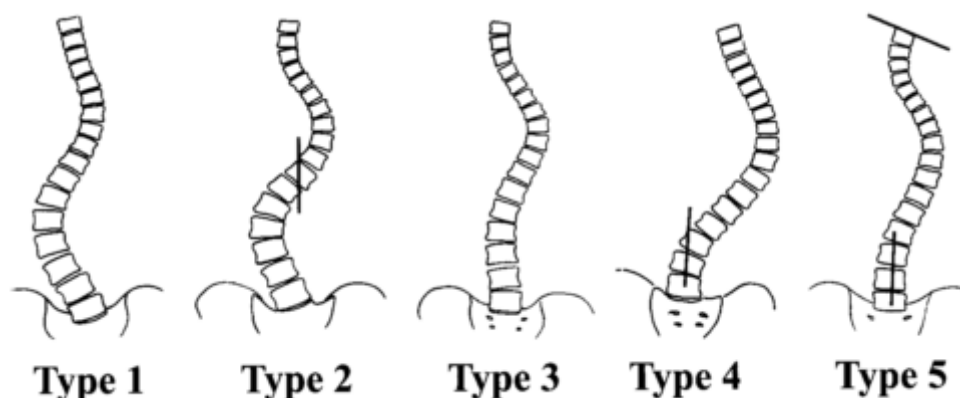
2.1 Klasifikace

Při klasifikaci skolióz se využívá určení tvaru křivky skoliotického zakřivení ve frontální rovině, klinické vyšetření, měření úhlu křivky dle Cobba, frontální a laterální radiologické vyšetření (či jiný typ zobrazení) a to nejlépe v celém kraniokaudálním směru a z nejnovějších metod také 3D diagnostické vyšetření. (Ovadia, 2012; Archana 2008)

Mezi nejznámější patří klasifikace dle Kinga, Lenkeho, nebo Schroth. Jedním z prvních, kdo zavedl klasifikační systém skolióz, byl ale John Cobb v roce 1948. Podle něj je nazván

u skolióz měřený Cobbův úhel, který udává velikost skoliotické křivky ve stupních. Po něm přišel se svou klasifikací, v roce 1983, Howard King – tzv. Kingova, respektive King Moe klasifikace (John Moe tuto klasifikaci rozšiřuje). Skoliotické křivky rozdělil na pět typů (King Type I – King Type V) a zavedl pojem "stable vertebra" (nejproximálnější obratel, který je nejbližše protínán CSVL) a rozdělení na strukturální křivku (úsek páteře, kde není zachována normální pohyblivost a kde došlo ke strukturálním změnám na obratlových tělech) a kompenzační křivku. (Mlíka, 2013; Ovadia, 2012)
















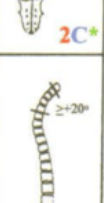
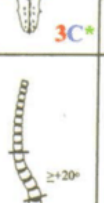
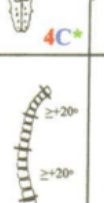
King Type I je křivka ve tvaru "S", kdy bederní konvexita je větší a méně flexibilní než hrudní, u typu II je situace opačná. Typ III je jednoduchou hrudní křivkou, jejíž bederní kompenzační křivka nepřesahuje středovou linii (bederní křivka není rozvinutá) a typ II a III je mezi sebou obtížné rozlišit. Pro Kingův typ IV platí, že se obratel L₄ sklápí směrem do hrudní křivky a jde tedy o jednu dlouhou lumbální či thorakolumbální křivku. Poslední typ V je pak dvojitou křivkou v hrudní oblasti, jejíž horní hrudní konvexita začíná v úrovni Th1 a jejímž důsledkem je výrazná elevace jedné z lopatek. (Richards, 2003; Dungal, 2014)



Obr. č. 3 – pět typů skoliotické křivky podle Kinga a Moea (Richards, 2003)

Poté, v roce 1997, představil svůj systém klasifikace Lawrence Lenke, který dělí křivky do šesti kategorií. Vedle šesti typů křivek hodnotí také tzv. bederní ukazatel (A, B a C) a tzv. sagitální hrudní ukazatel (stupeň hrudní deformity, kdy "+" označuje hyperkyfotizaci, Thp kyfóza >40°, "N" normu, "-" hypokyfóza, Thp kyfóza <10°). Tímto komplexním systémem může být popsáno 42 odlišných křivek. Lenke při rozdělení poprvé

zohledňuje, kromě frontální roviny, také sagitální profil skolióz a zavádí pojmy hlavní (primární) křivka, vedlejší (sekundární) křivka a nestrukturální křivka. (Mlíka, 2013; Ovadia, 2012; Richards, 2003)

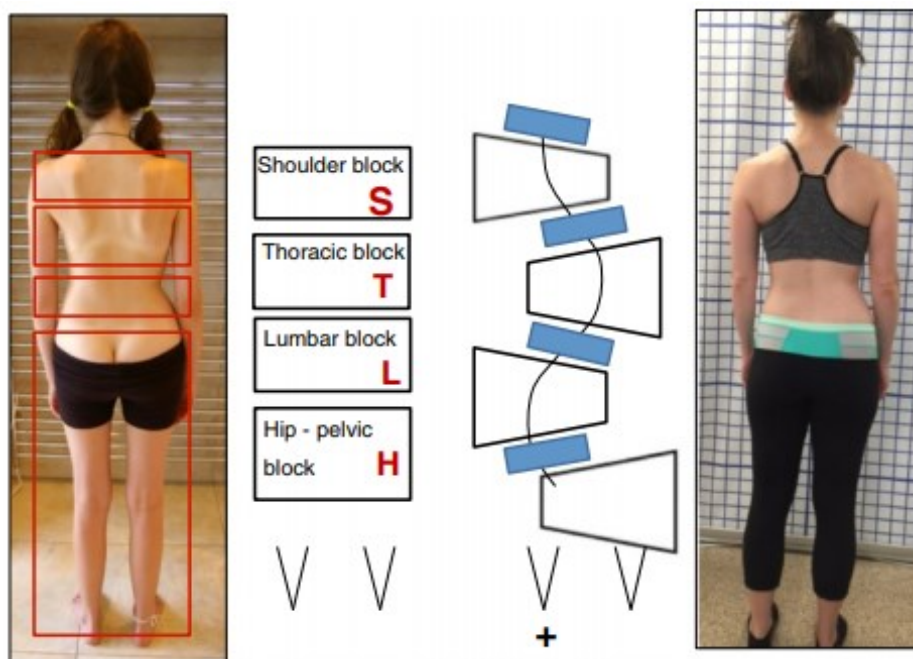
Lumbar Spine Modifier	Curve Type (1 - 6)					
	Type 1 (Main Thoracic)	Type 2 (Double Thoracic)	Type 3 (Double Major)	Type 4 (Triple Major)	Type 5 (TL/L)	Type 6 (TL/L - MT)
A (No to Minimal Curve)	 1A*	 2A*	 3A*	 4A*		
B (Moderate Curve)	 1B*	 2B*	 3B*	 4B*		
C (Large Curve)	 1C*	 2C*	 3C*	 4C*	 5C*	 6C*
Possible Sagittal structural criteria (To determine specific curve type)	 Normal	 PT Kyphosis	 TL Kyphosis	 PT + TL Kyphosis		

* T5-12 sagittal alignment modifier: -, N, or +
 - : <10°
 N : 10-40°
 + : >40°

Obr. č. 4 – Lenkeho klasifikace skolióz (Harer, 2003)

Klasifikace dle Schrota je jednou z nejstarších a původně nevyužívá zobrazovací techniky. Vyplývá z klinického stavu pacienta a zohledňuje aktuální habituální posturu a tělesnou statiku rozdělenou do čtyř úseků – ramenní, hrudní, bederní a kyčlo-pánevní. Tyto čtyři

oddíly, nazývané se „the Body Blocks“, znázorňují deformace trupu změnou geometrického tvaru z původního obdélníku. (Mlíka, 2013; Berdishevsky, 2016)



Obr. č. 5 – The Body Blocks dle Schrota (Berdishevsky, 2016)

3 Autozomálně dominantní dědičnost

V klinické praxi existuje velký počet dědičných onemocnění. K jejich přehlednější klasifikaci je rozdělujeme na tři základní typy onemocnění, a to monogenní onemocnění, chromozomální onemocnění a multifaktoriální (komplexní) onemocnění. Přičemž onemocnění, kterými se budu dále zabývat, spadají do kategorie monogenních onemocnění, kdy je přítomna mutace jednotlivých genů. U monogenních onemocnění rozhodují dva určující faktory a to chromozomální poloha genového lokusu, tedy umístění na autozomu nebo X-vázaná a dále dominance či recesivita. V této práci se více zabývám genovými lokusy na autozomech a tedy autozomální dědičností. (Nussbaum, 2016)

3.1 Autozom

Autozom je každý jaderný chromozom, u člověka z celkových 23 párů chromozomů, který není gonozomem, tedy pohlavním chromozomem X nebo Y. Pro přehlednost je těchto 22, u mužského a ženského pohlaví prakticky stejných, párů chromozomů očíslováno podle zdánlivé velikosti od největšího (nejdelšího) po nejmenší (nejkratší). (Nussbaum, 2016)

3.2 Dominantní dědičnost

Je takovým typem dědičnosti, kdy se daný fenotyp projeví i pokud je jen jeden z chromozomového páru nositelem mutantní alely, zatímco druhá alela chromozomového páru je normální. Tedy se fenotyp projeví jak u homozygota, tak u heterozygota. Standardně má vždy postižený jedinec postiženého rodiče, jehož jeden z rodičů je také postižený a tak dále (takto se v rodokmenu můžeme dostat až tak daleko, kam jen může být daný fenotyp vystopovatelný, ale také je zde významný podíl vzniku postižení kvůli zcela nové mutaci tzv. de novo). Od X-vázané dědičnosti lze autozomální dědičnost odlišit snadno, fenotyp X-vázané dědičnosti nelze předat z muže na muže (z otce na syna), jelikož otcové předávají svým synům chromozom Y. Naproti tomu u autozomálně dominantního onemocnění je stejná možnost přenosu fenotypu na děti obou pohlaví pro muže i ženu. Tedy může dojít k přenosu z otce na syna a naopak dcery mohou být neovlivněny. (Nussbaum, 2016)

4 Marfanův syndrom

Marfanův syndrom (OMIM #154700) nese název po francouzském pediatrovi Antoine-Barnad Jean Marfanovi, žijícímu v letech 1858–1942, který toto onemocnění popsal v roce 1896 jako první. Jde o dědičné autozomálně dominantní onemocnění, které ale vzniká i při spontánní mutaci, a to v 15–30 % případů. Jde o poruchu pojivové tkáně, přesněji mezenchymu, postihující 1 z 5 000 lidí. (Dietz, 2005). Demetracopoulos (2007) ve své práci uvádí dokonce 2–3 případy na 10 000 osob, přičemž 15–20 % s tímto syndromem nemá Marfanův syndrom v rodinné anamnéze a může tedy jít o mutace tzv. de novo. Z této poruchy vyplývá nesourodý soubor příznaků, z nichž musí být ale vždy přítomno těchto pět základních znaků: vysoká postava, dlouhé tenké končetiny (dolichostenomelie), arachnodaktylie¹, dislokace oční čočky a anomálie srdce. (Dungl, 2014; Sosna, 2001) Charakteristickou patofyziologií jsou poruchy látkové výměny mukopolysacharidů. (Dungl, 2014;)

V roce 1996 byla multidisciplinární radou odborníků stanovena tzv. Gentská nosologie, zahrnující velká a malá kritéria pro stanovení diagnózy Marfanova syndromu. Ačkoliv známe umístění genetického defektu na 15. chromozomu, je důležitá klinická diagnostika, a tak zůstávají Gentská kritéria zlatým standardem při diagnostice Marfanova syndromu. (Daeubler, 2006)

Symptomy týkající se skeletárního systému, jako pectus carinatum (prominence sternu ventrálním směrem), pectus excavatum (vpáčení dolní části sternu dorzálně a zároveň přiblížení žeberních chrupavek směrem k páteři), snížený poměr výšky trupu k dolním končetinám, zvýšené rozpětí paží (poměr rozpětí paží a výšky nad 1,05), omezení extenze v loketním kloubu větší než 10°, výrazný pes planus a protruze acetabula, skolióza větší než 20° nebo kyfóza, spontánní pneumothorax, dilatace či disekce vzestupné aorty,

¹ Z řeckých slov „arachné“ tedy pavouk a „daktylos“ tedy prst, dohromady dlouhé tenké prsty. (Kábrt, Chlumská, 1988)

spondylolýstéza nebo durální ektázie² v lumbosakrální oblasti (viditelná na CT nebo MR), patří mezi takzvaná velká (hlavní) kritéria pro stanovení diagnózy. Mírný pectus excavatus, kloubní hypermobilita, gotické patro (vysoko klenuté a zúžené) a změny tváře (méně než 3 z 5) patří mezi takzvaná malá (vedlejší) kritéria. Změnami tváře dle Tinga (2010) rozumíme dlouhý a úzký obličej (dolichocefalie) s hluboko posazenýma očima (enophthalmos), sešikmení očí, oploštěné lící kosti (malar hypoplasia) a malá brada (retrognacie /mikrognacie). Dodává, že tyto znaky jsou značně proměnlivé a také se mění s věkem (Dungl, 2014; Kolář, 2009)

Podle Gentských diagnostických kritérií může být diagnóza stanovena při přítomnosti alespoň jednoho hlavního kritéria ve dvou orgánových systémech (kosterní, kardiovaskulární, oční, plicní a nervový systém, kůže a rodinná anamnéza) a zapojení třetího systému. Nebo přítomnost jednoho hlavního kritéria v jednom ze systémů a zapojení druhého, v případě výskytu Marfanova syndromu v rodinné anamnéze či potvrzení mutace FBN1. (Demetracopoulos, 2007)

4.1 Klinický obraz se zaměřením na pohybový aparát

V oblasti pohybového aparátu, kde se společně se zračným a kardiovaskulárním systémem manifestuje nejčastěji, se tento syndrom projevuje křehkou stavbou těla s výrazně vysokou postavou, s dlouhými končetinami a nápadně dlouhými prsty na rukou i nohou. Tento znak lze pozorovat pouhým okem či na RTG snímku, kde můžeme vidět protažené metakarpální a metatarzální kůstky společně se základními phalangeálními kostmi, oproti nimž jsou střední a distální phalangeální kůstky kratší. Trup je oproti dlouhým končetinám nápadně krátký. „*Měří se výška horního segmentu (od temene k symfýze) a délka dolního segmentu (symfýza–ploska nohy) a porovnává se jejich poměr. Poměr horního k dolnímu segmentu je vždy menší (norma je 0,92 u dospělé populace).*“ (Dungl, 2014, s. 246)

² Durální ektázie je definována jako rozšíření páteřního kanálu a meziobratlových otvorů, ztenčování lamin obratle a pediklu (v důsledku rozšíření durálního vaku kolem míchy) nebo také přítomnost meningokély. (Daeublera, 2006)

Období zrychleného růstu se objevuje zhruba o 2 roky dříve, než u běžné populace. Komplikace s tím spojené jsou urychlení růstu, předčasná puberta a nežádoucí důsledky související se zvýšením krevního tlaku. Je však nutné pamatovat, že ne všichni lidé s Marfanovým syndromem jsou vysocí dle populační normy, obvykle jsou pouze vyšší, než je v jejich rodině očekáváno (a to včetně ostatních členů rodiny s Marfanovým syndromem). Nejzřetelnějšími klinickými nálezy na pohybovém aparátu jsou výše zmíněná arachnodaktylie a dolichostenomelie, ale také skolióza, deformity hrudníku a kloubní laxicita, o nichž podrobněji dále. (Tinkle, 2013)

Toto onemocnění se u postižených osob dále projevuje hypotonií svalstva a změknutím vazivového aparátu. Jedinci s Marfanovým syndromem také mají často nedostatek svalové, ale i tukové hmoty a to i při dostatečném příjmu kalorií. Nadměrný růst žeber může často tlačit na sternum a to buď dorzálně, čímž dochází k deformaci hrudníku zvané pectus excavatum nebo ventrálně za vzniku pectus carinatum. Deformity hrudníku se vyskytují u zhruba dvou třetin jedinců postižených Marfanovým syndromem a často jsou přítomné již před 10. rokem života a během období rychlého růstu se ještě zhorší. Jde o závažné deformace, které mohou zasahovat i do funkce plic, což může v extrémních případech vyžadovat i chirurgický zákrok. (Dungl, 2014; Tinkle, 2013)

Dungl (2014) uvádí, že postižení skeletu a páteře se vyskytuje u 40 až 70 % jedinců postižených Marfanovým syndromem. Tinkle (2013) v souvislosti s deformitami páteře uvádí víc než jednu polovinu a Gjölaj (2012) uvádí početnost do 60 %. Kromě skoliózy jsou také běžné hrudní hyperkyfózy nebo kyfoskoliózy, způsobené nadměrným růstem kostí společně s laxitou vazů. Demetracopoulos (2007) uvádí, že 40 % postižených Marfanovým syndromem má kyfózu větší než 50°. V sagitální rovině byly popsány různé podoby deformit jako hypokyfóza, hyperkyfóza nebo thorakolumbální kyfóza s kompenzovanou hrudní lordózou. Pokud nejsou tyto deformity páteře řádně léčeny, vedou k chronickým bolestem zad a restriktivním plicním onemocněním. (Glard, 2008; Tinkle, 2013) Předčasné období zrychleného růstu v časně pubertě v kombinaci s vlivem tohoto onemocnění na pojivové tkáně, může vysvětlovat dopady, které má na páteř a postavení pánve. (de Loubresse, 2006)

Se spondylolystézou, jakožto s jedním z hlavních diagnostických znaků, se můžeme setkat u 6 % postižených s průměrnou hodnotou posunu o 30 %, a to páteřního lumbálního nebo prvního sakrálního obratle (3% výskyt u běžné populace s 15% posunem). Ačkoliv frekvence spondylolystézy u pacientů trpících tímto syndromem nebývá výrazně vyšší než u běžné populace, pokud je tento symptom přítomen, změněné vlastnosti tkání umožňují větší sklouznutí obratle vpřed. U jedinců s Marfanovým syndromem a skoliózou větší než 10° je průměrná hodnota posunu 60 %. (Demetracopoulos, 2007)

Studiu četnosti výskytu skolióz a jejich typologii se věnovalo několik studií, které se shodují na výskytu skoliózy u více než 50 % jedinců s Marfanovým syndromem. Ve studii de Loubressena z roku 2006 šlo o 56 % jedinců (u nichž byl naměřen Cobbův úhel více než 10°), ve studii Robbinse (1975) se vyskytovala u 55 % jedinců. Z dalších dvou studií vyplývá dokonce ještě vyšší počet případů a to 63 % (rovnoměrné postižení mužů i žen) ve studii Sponsellera (1995) a 64 % u Tallrothovy studie (1995). I přes četný výskyt tohoto syndromu mnoho z těchto případů skolióz vykazovalo jen malé zakřivení a pouze 10–20 % vyžadovalo léčbu jakéhokoliv druhu. Schéma skoliotické křivky je podobné zakřivení páteře u idiopatické skoliózy, přičemž nejčastější je thorakolumbální a hrudní typ. Oproti idiopatické skolióze je ale u tohoto onemocnění častější výskyt trojitých křivek. Gjola (2012) dodává, že u Marfanova syndromu je kromě trojitých zakřivení také vyšší výskyt dvojité hrudní křivky, než u skoliózy idiopatické. (de Loubresse, 2006; Demetracopoulos, 2007; Gjola, 2012)

Skolióza může mít nespočet podob. Ve studii Loubresse (2006) popsali několik typů zakřivení ve frontální rovině – horní hrudní, dolní hrudní, dvojité hrudní, thorakolumbální, bederní, kombinované hrudní a bederní a také trojité zakřivení. Zakřivení thorakolumbální oblasti bylo méně (12 %) oproti těm lumbálním (22,5 %), na rozdíl od Sponsellerově studie (1995), kde tomu bylo naopak - 22 % thorakolumbálních zakřivení (s vrcholem Th12 nebo L1) a 14 % lumbálních (s vrcholem Th12). Ve Sponsellerově (1995) studii bylo stejné procento thorakolumbálních jako thorakálních křivek, tedy 22 %. Dále uvádí převahu pravostranné křivky v dolním hrudním úseku a levostranné křivky v bederním úseku (stejně jako je tomu u idiopatické skoliózy). Ve frontální rovině se úhel hrudní kyfózy pohyboval v rozmezí 15,9° do 85,3° (normou u běžné populace je 25–40°), úhel

bederní lordózy od 6.5° do 70.3° ($30-50^\circ$), dále pánevní incidence s úhlem od 20° do 87° ($53 \pm 10^\circ$ (průměr \pm SD)) a sklon sakra od 19° do 53° ($41 \pm 8^\circ$). Ve Sponsellerově studii se uvádí rozmezí kyfózy od 10° do 90° , přičemž 46 % pacientů mělo kyfózu větší než 50° . (de Loubresse, 2006; Sponseller, 1995; Kolář, 2009)

Ve své studii hodnotí Glarda (2008) téměř polovinu případů skolióz (přesně 47 %) jako netypický vzor zakřivení, čímž je myšleno – levostranné hrudní zakřivení, trojitě zakřivení nebo i opačný King IV. Typickou skoliotickou křivku s typickými vrcholy tamtéž popisuje – pravostranné hrudní (T9), pravostranné hrudní a levostranné bederní (King I(Th8/L1), King 2(Th9, L2)), pravostranné hrudní a levostranné thorakolumbální (Th7/L1), levostranné thorakolumbální (Th12) a levostranné lumbální (L2). I přes toto rozdělení v závěru své práce uvádí, že ve všech případech označených jako typické se vyskytuje nejméně jeden atypický znak v podobě netypického vrcholu křivky nebo koncového obrátle. (Glard, 2008)

Zajímavá jsou také data ze Sponsellerovy (1995) studie o progresi skoliotické křivky. Přičemž progrese skoliózy jde rychlejším tempem u Marfanova syndromu než u skolióz v běžné populaci. Průměrná hodnota progrese skoliózy za rok byla různá s ohledem na věk pacientů: u batolat do 3 let $17-19^\circ$, $3-4^\circ$ u dětí od 4–10 let, $6-9^\circ$ pro děti od 11–16 let, $1,1-2^\circ$ u dospělých od 17 do 30 let, $1,3-7^\circ$ u dospělých do 40 let, $1-1,4^\circ$ u dospělých do 50 let a $3,2-5^\circ$ u pacientů nad 50 let. Tedy nejvyšší tempo postupu rozvoje skoliózy (19 stupňů za rok) bylo zjištěno u pacientů mladších 3 let. Progrese křivky u dospělých nepřesahující 30° byla minimální ($0,3-1^\circ$ za rok). Křivky přesahující 30° dosáhly v dospělosti minimálně 40° a křivky mající více než 50° průměrně za rok pokročily o $3-4^\circ$. (Sponseller, 1995)

Co se týče dalších změn na páteři, ve studii Daeublera (2006) bylo zjištěno, že meziobratlové otvory u pacientů s Marfanovým syndromem jsou výrazně širší než je běžné, a to v rozsahu Th9 – Th12 a Th2 – Th12. Dále ve své práci uvádí výrazně větší poměr durálního vaku v úrovni Th9 – Th12. Dochází také k závěru, že durální ektázie je nejvíce přítomna na úrovni lumbosakrálního úseku páteře, především pod úrovní pátého bederního obrátle (pravděpodobně kvůli hydrostatickému tlaku, který je na spodním konci páteře nejvyšší). K tomuto rozšíření durálního vaku dochází u velkého počtu dospělých

s Marfanovým syndromem (u 56 % až 92 %), a jde tak o druhý nejčastější projev tohoto onemocnění. (Daeublera, 2006; Demetracopoulos, 2007)

Kvůli zvýšené laxitě vazů dochází také k výrazné hypermobilitě³ kloubů (která může být výraznější v mladším věku), svalové únavě, bolestem nebo zraněním z přetížení a dále k vadám jako vrozená luxace pately, scapula alata (porucha stabilizační funkce svalu m. serratus anterior, kdy se dolní úhel lopatky stáčí mediálně a margo vertebralis scapulae odstává od páteře), genua valga (osová deformita kolenního kloubu – valgozita, tedy uvolnění vaziva na konvexitě a jeho zkrácení na konkavitě deformity), genua recurvata (hyperextenze kolenních kloubů) či pedes planovalgi (pokles podélné nožní klenby společně s valgózním postavením patní kosti). Acetabulum kyčelního kloubu může být abnormálně hluboké (protruze acetabula). Tento stav je často asymptomatický, avšak u některých jedinců vede k bolestem pánve nebo horní části dolní končetiny. (Kolář, 2009; Sosna, 2001; Véle, 2006; Tinkle, 2013)

Vinou zvýšené laxicity také dochází k povolení kloubních pouzder a častým subluxacím či úplným luxacím. Tzv. habituální subluxace vzniká v důsledku primárních nebo sekundárních poruch funkce či anatomické stavby kloubu. Naproti tomu ale také vznikají kontraktury, a to flekční kontraktura PIP kloubů a někdy také kontraktura v loketních či kolenních kloubech. (Sosna, 2001)

Z ostatních klinických projevů jsou u Marfanova syndromu typické oční vady jako subluxace nebo luxace čočky, která se poté projevuje jako myopie, dále oddělení sítnice, šedý zákal nebo glaukom. Tyto oční vady vedou ke značnému poškození zraku nebo až ke slepotě. Dalšími klinickými projevy jsou dilatace plicní tepny, aneurysma či disekující aneurysma aorty, a to v ascendentní, descendentní a thorakolumbální aortě nebo v bulbus aortae (kořenu srdečnice). Toto aneurysma vzniká jako následek dilatované či disekované aorty ascendens a může vést také k nedomykavosti trikuspidální a mitrální chlopně. Dilatace či disekce vzestupné aorty je životu ohrožující komplikace a spolu s ostatními kardiovaskulárními patologiemi u Marfanova syndromu je hlavní příčinou

³ Patologické zvýšení kloubního rozsahu oproti normě, které vypovídá o kvalitě kloubního vaziva – kloubní pouzdra bývají volnější a kloubní vůle zvýšená. (Balkó, 2014)

úmrtnosti. Proto je pro další řešení tohoto symptomu rozhodující diagnostikovat Marfanův syndrom v co nejnižším věku. Onemocnění způsobuje také anomálie chrupu, kdy prominuje dolní čelist (a je přítomné tzv. gotické patro) a anomálie lebky - dolichocefalie. (Dungl, 2014; Klener, 2006; Sosna, 2001)

4.2 Dědičnost - mutace genu pro fibrilin

Genetické poškození, které je příčinou Marfanova syndromu, bylo popsáno v roce 1991, kdy byla nalezena souvislost mutace genu fibrilinu-1 s tímto onemocněním. Marfanův syndrom je způsoben mutací genu FBN1, který se nachází na dlouhém raménku 15. chromozomu – 15q21.1. V současné době je známo přes 600 různých mutací tohoto genu. FBN1 gen kóduje glykoprotein fibrilin-1 (hlavní protein pojivových tkání v lidském těle). Fenotyp Marfanova syndromu je ovlivněn touto mutací fibrilinu-1, extracelulárního glykoproteinu, tvořeného tandemovým opakováním epidermálního růstového faktoru (EGF – epidermal growth factor). Fibrilin-1, a s ním úzce související fibrilin-2, jsou hlavními strukturálními složkami mikrofibril (10 nm). Tato vlákna, ať s elastickými vlákny nebo bez nich, poskytují extracelulárnímu matrixu (elastických i neelastických tkání) specifické fyzikální vlastnosti. Dochází k poruše syntézy, sekrece nebo začlenění fibrilinu, jedné z hlavních složek pojivových tkání, včetně kostí. (Dietz, 2005; Dietz, 1991; Demetracopoulos, 2007; genenames.org)

Mikrofibrily, jejichž komponentem je fibrilin, se nachází v tunica media aorty, v závěsném aparátu čočky, v kůži, šlachách, chrupavce a v neposlední řadě v periostu (přesněji v extracelulárním prostoru těchto tkání). Mutace FBN1 má proto široké fenotypové spektrum klasických znaků Marfanova syndromu přítomných od narození, nebo projevených později v dětství či až v dospělosti. Méně často je Marfanův syndrom spojován také s mutací 5. a 7. chromozomu a rovněž byly nalezeny mutace genu pro kolagen I. (Dungl, 2014; Klener, 2006)

5 Osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta, syndrom vrozené lomivosti kostí, syndrom lomivé kosti nebo také osteopsatyrhosis či fragilitas ossium, je dědičným onemocněním pojivové tkáně, přesněji kolagenopatií, tedy poruchou tvorby kolagenu, pro kterou je zásadním projevem křehkost kostí. Tento název zavedl v roce 1849 Verolík, který zároveň popsal letální formu. Neletální formu popsal o 14 let dříve Lobstein. Jednotlivé symptomy se značně liší v počtu jejich výskytu u daného jedince, v jejich závažnosti, ale také ve věku, kdy dojde k jejich projevu. Obecně platí, že fenotypové projevy onemocnění nemají přímý vztah ke genotypu. Klinické znaky jednotlivých členů rodiny kolísají v jejich závažnosti i při shodné mutaci. Bayer (2017) udává výskyt tohoto onemocnění 1 : 10 000–30 000 porodů, Hrušková (2016) uvádí 1 : 15 000–20 000. Šormová (2011) uvádí počet smrtelných případů tohoto onemocnění – OI typu II (také známá jako osteogenesis kongenita) v poměru 1: 60 000 živě narozených. (Dunzl, 2014)

5.1 Klasifikace

Z hlediska zaměření této práce nás bude zajímat dělení osteogenesis imperfecta dle Silence a Dankse, které zohledňuje klinické projevy a zejména dědičnost onemocnění. Silencovo dělení rozlišuje čtyři typy a to I, II, III a IV, které zohledňují zvláště genetický podklad onemocnění, klinický obraz a RTG nález. Všechny tyto typy jsou autozomálně dominantní pro mutaci kolagenu I. (Marini, 2013) Dále byly postupně k typu IV nově, mezi lety 2000–2007, klasifikovány a přidávány typy V až XIII (tyto formy nemají genetický základ v mutacích genů vytvářejících kolagen typu I). Další klasifikace se s postupně prohlubujícími se znalostmi medicíny dále rozšiřuje. Naposledy byly objeveny typy IX až XII OI. V ještě podrobnějším členění lze dělit jednotlivé typy na lehčí a závažné formy. (Bayer, 2011; Dunzl, 2014; Marini, 2014)

Dle Silencovy klasifikace je typ I (OMIM #166200) autozomálně dominantní. Je sice nejčastějším, ale zároveň umírněnějším typem OI, u kterého je popisována mírnější kostní lomivost, normální nebo menší vzrůst a tmavě modré skléry v průběhu celého života a dále ztráta sluchu, která se ale objevuje až v pozdějším věku. U typu I nedochází k závažným kostním deformitám, naopak častější jsou dislokace kloubů. Ke zlomeninám

před zahájením bipedální lokomoce dítěte vůbec nemusí dojít a zároveň po ukončení růstu dítěte zlomenin výrazně ubývá. Pro tento typ je běžná mírná forma skoliózy způsobená zlomeninami obratlů. U typu I jsou dva podtypy Ia bez projevu dentinogenesis imperfecta⁴ a Ib s jejími projevy. (Bayer, 2011; Dungl, 2014; Šormová, 2011)

Typ II (OMIM #166210) je typem nejzávažnějším, jelikož je u něj extrémní lomivost kostí a také perinatální nebo časně postnatální úmrtí (až 80 % novorozenců během prvních několika týdnů života). Narozené děti mají nízkou porodní hmotnost a může u nich být přítomna makrocefalie – extrémně velká a také měkká lebka. Novorozenci mají trojúhelníkovitý obličej, modré nebo šedé skléry. Dochází k intrauterinním frakturám lebky, kostí končetin a obratlů. Končetiny u tohoto typu jsou výrazně krátké. Osteogenesis imperfecta II. typu se dělí na tři podtypy – z nichž typ IIA a IIC jsou děděny autozomálně dominantně a jsou způsobeny mutací genu COL1A1 nebo COL1A2 a typ IIB, který je recesivní formou a vzniká v důsledku mutace genu CRTAP⁵. (Bayer, 2011; Dungl, 2014; Šormová, 2011)

Typ III (OMIM #259420), stejně jako předchozí, je také závažným typem, tedy je u něj vysoká lomivost kostí a následkem progredujících deformit dolních končetin také malý vzrůst (v dospělosti do jednoho metru). Dochází k deformaci dlouhých i krátkých kostí, kdy metafýzy dlouhých kostí jsou široké a diafýzy tenké. Setkáme se s ochablým svalstvem a závažnými formami skolióz. Rozvoji kyfoskolióz často předchází osteopenie a hypermobilita kloubů. Běžná je i dentinogenesis imperfecta spolu s bílými sklérami s modrým či šedým nádechem. (Bayer, 2011; Dungl, 2014; Šormová, 2011)

U typu IV (OMIM #166220) je typická osteoporóza a skolióza. U dítěte pozorujeme mírně až závažně opožděný růst (femur a humerus jsou kratší) a také dochází k zakřivení

⁴ Dentinogenesis imperfecta je v mezodermu lokalizovaná dysplázie, která postihuje jak dočasný (mléčný) chrup, tak chrup trvalý (dospělý). Barva zubů je od hnědé po modrou, někdy popisovanou jako žlutá či šedá barva, s opálovým leskem. Zubní sklovina může být nedovyvinutá nebo hypokalcifikovaná (ubýváním vrstvy skloviny se obnažuje zubní dentin), čímž je zub náchylnější k prasknutí dentinu a kazivosti zubů. Shields a kol., v Archives of Oral Biology, rozlišují tři typy dentinogenesis imperfecta, přičemž s osteogenesis imperfecta je spojována dentinogenesis imperfecta typ I. (Sapir, Shapira, 2001)

⁵ Označení CRTAP z anglického cartilage associated protein. (Bayer, 2011)

dlouhých kostí. Objevuje se středně závažná lomivost kostí, přičemž dokud dítě nechodí, nemusí k frakturám vůbec dojít. Zároveň je nutno pamatovat, že lomivost kostí je v rámci jednotlivých forem onemocnění velmi proměnlivá. V této souvislosti je dělení, které zavedl Looser a dále doplnil Shapiro, stále důležité pro určení prognózy onemocnění a pacientovy soběstačnosti. Ačkoliv formy I, III a IV jsou nelatentní, obecně platí, že čím dříve dojde k výskytu zlomenin, tím je onemocnění vážnější. Pacienti mají normálně bílé skléry v dospělosti, ačkoliv je popsána i namodralá či šedá barva. Osteogenesis imperfecta typu IV se, stejně jako typ I, dělí na dva druhy a to podle přítomnosti dentinogenesis imperfecta (OI IVB) a její nepřítomnosti (OI IVA). (Bayer, 2011; Dunl, 2014; Šormová, 2011)

Bayer dále popisuje také typy V až VIII. Typ V (OMIM #610967) se dědí dominantně a není příliš závažný. Svými projevy se podobá IV. typu OI, ale bez poškození kolagenu. Co je pro tento typ typické, je nápadná hypertrofie svalku po fraktuře či po operaci provedené na kosti. Častým znakem je kalcifikace interosseální membrány mezi os radii a os ulnae (membrána interossea antebrachii), což způsobí omezení pronačně supinační schopnosti předloktí a může také zapříčinit dislokaci hlavičky radia. U typů osteogenesis imperfecta V–VIII a IX najdeme mutace proteinů kódovaných těmito geny: CRTAP – cartilage associated protein lokalizovaný na 3p22.3, LEPRE1 – nyní pojmenovaný P3H1, tedy prolyl-3-hydrofylázu 1 na 1p34.2, PPIB – peptidylprolyl izomeráza B na 15q22.31 a FKBP10 – FKBP prolyl izomeráza 10 na 17q21.2. (Bayer, 2011; Šormová, 2011; genenames.org, 2018)

Předchozí dělení pro běžnou klinickou praxi stačí, ale spolu se zvyšujícím se počtem genetických poznatků se zvyšuje potřeba revidování klasifikace. Šormová (2012) rozlišuje na základě klinických, radiologických a genetických znaků jedenáct forem tohoto onemocnění. A ze studie Hruškové (2016), kde zmiňuje recesivně dědičné mutace genů (IFITM5, SERPINF1, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, SP7, BMP1 a TMEM38B) způsobujících OI typu V až XIV vyplývá, že osteogenesis imperfecta má v současné době až čtrnáct forem. (Hrušková, 2016; Šormová, 2012)

Vzácným typem je VI. typ (OMIM #613982) jehož dědičnost není jasná. Také připomíná IV. typ a odlišuje se pouze typickou poruchou mineralizace, kterou lze zjistit biopsií kostní

tkáně. Typ VII (OMIM #610682) je svým klinickým obrazem podobný IV. typu a v jiných případech II. typu, ovšem s bílými sklérami, oválným obličejem a malou hlavou. Jeho příčinou je recesivní mutace genu CRTAP. Posledním typem, který Bayer uvádí, je VIII. typ (OMIM #610915) podobný typu II a III, avšak s bílými sklérami. Pro tento typ OI je typická těžká růstová retardace a demineralizace skeletu. Tento typ je způsoben recesivní mutací genu pro LEPRE1⁶. (Bayer, 2011)

Další původní možností klasifikace osteogenesis imperfecta je rozdělení dle Shapira, které vychází z doby vzniku prvních zlomenin a jejich závažnosti. Toto dělení je významnější pro určení prognózy pacienta. Shapira dělí toto onemocnění na čtyři kategorie: kongenita A, kongenita B, tarda A a tarda B. Do kategorie kongenita spadají děti, u kterých vzniknou zlomeniny ještě v děloze nebo při porodu, kategorie tarda zahrnuje děti, u kterých vznikne první zlomenina kdykoli po porodu. Nicméně toto rozdělení nám o genetickém původu onemocnění neříká nic, a proto zde toto dělení nebudu dále rozvádět. (Dungl, 2014)

5.2 Klinický obraz se zaměřením na pohybový aparát

V důsledku zmiňované křehkosti dochází k lámavosti dlouhých kostí. A to zejména kostí dolních končetin, především femurů, které bývají postiženy častěji než horní končetiny. Šormová (2012) zmiňuje, že riziko zlomenin je zvýšené zejména v dětství, u žen po menopauze a u mužů po šedesátém roce života. Zakřivení dlouhých kostí může být důsledkem opakovaných fraktur, nebo se toto onemocnění na dolních končetinách může projevovat deformitami jako protruze acetabula, varózní deformita či anterolaterální ohnutí femuru, tedy coxa vara, a anteromediální deformita tibie, tedy crura vara antecurvata. (Úhlové deformity femuru bývají často řešeny operativně korekčními osteotomiemi.) Na horních končetinách se objevuje varozita v distální třetině humeru. (Dungl, 2014)

Páteř je v důsledku asymetrické poruchy růstových plotének postižena skoliózou, kyfotizací, ale také kompresními zlomeninami obratlů. Četnost skoliózy u tohoto onemocnění se pohybuje, v závislosti na jednotlivých studiích na toto téma provedených, v rozmezí 39 – 82 %. U dětí mladších 5 let je skolióza přítomna u 26 % a v pozdějším

⁶ LEPRE1 je označení pro prolyl-3-hydrofylázu (u typu VIII jde o její těžký deficit aktivity či úplnou nepřítomnost). (Bayer, 2011)

věku se výskyt ještě zvyšuje, a to až k 82 %. Studie poukazují na to, že výskyt a závažnost tohoto symptomu se může ještě zvyšovat s věkem, který přesahuje kosterní zralost. Přesněji přítomnost šesti a více konkávních těl obratlů před pubertou souvisí s vysokou pravděpodobností rozvoje skoliózy větší než 50° v pozdějším věku. (Widmann, 1999; Kashii, 2018)

Co se týče skoliotického zakřivení, převažuje tendence k rozvoji závažných deformit v oblasti hrudníku, spíše než v oblasti hrudněbederní nebo bederní páteře. Více než polovina skoliotických křivek je přítomna v hrudní oblasti páteře, poté následuje oblast lumbální a nejmenší výskyt primární křivky je v thokolumbální oblasti (s vrcholem Th12–L1). U většiny postižených najdeme pouze jednoduchou křivku, ale dvojité se také vyskytují. Co se týče laterality jednoduchého zakřivení, převažuje pravostranná konvexita. (Renshaw, 1979)

Vyšší výskyt skoliózy je u OI typu III a IV oproti OI I. typu, kde je výskyt řidší. Sato (2016) uvádí 89 % jedinců se skoliózou u OI III. typu, 61 % u typu IV a 36 % u OI I. typu. Časté jsou i deformity hrudníku jako pectus carinatum, pectus excavatum a různé abnormality žebíř. V souvislosti s těmito změnami osového systému jsou časté také bolesti zad a patologický stereotyp chůze. Spolu se zmenšením objemu hrudního koše a snížením svalové síly mezižeberních svalů jsou častou komplikací poruchy funkce plic a také infekce dýchacích cest. V důsledku osteopenie dochází k těžkým skoliózám. U osteogenesis imperfecta I. typu dochází ke kyfoskolióze u 20 % pacientů. Kyfoskolióza, stejně jako pes planus, pes valgus a recidivující luxace pately, je způsobena hyperelasticitou kloubů, způsobenou výše zmiňovanou poruchou kolagenu (která nepostihuje pouze kostní tkáň). Jde o (stejně jako u Marfanova syndromu) generalizovanou ligamentózní laxicitu, která vede k hypermobilitě kloubů a jejich nestabilitě. Také je snížena svalová síla a objevuje se svalová hypotonie. Ligamentózní laxicita je také příčinou hernií. (Bayer, 2011; Bayer, 2017; Dungal, 2014)

Skolióza a deformity hrudníku přispívají k nedostatečné funkci respiračního systému a předpokládá se, že jsou společně důvodem předčasné smrti způsobené plicním onemocněním u závažných typů OI. Dýchací obtíže jakožto sekundární důsledek deformit páteře, byly označeny za hlavní příčinu smrti jedinců postižených OI. Byla prokázána

souvislost mezi skoliózou a snížením hodnot VC (vitální kapacita plic), FVC (usilovná vitální kapacita) a FEV1 (jednovteřinová vitální kapacita). Výrazné snížená VC (a to až o 50 %) je přidružena ke skolióze větší než 60°. (Widmann, 1999)

V souvislosti s deformitami kostí i páteře dochází ke snížení vzrůstu postižených osteogenesis imperfecta. Se změnami na pohybovém aparátu také souvisí časté bolesti zad a poruchy chůze, je-li jí nemocný vůbec schopen. Dalšími podstatnými projevy, kromě kostních deformit, jsou: modré oční bělmo (bělma, skléra), což je způsobeno ztenčením vazivové vrstvy bělma oproti normálu v důsledku poruchy funkce kolagenu typu I, a tak prosvítají modré žíly cévnatky, tento projev se vyskytuje asi u poloviny nemocných. Naopak u všech typů OI bývá ztenčena rohovka, dále se vyskytuje ztráta sluchu (až u 40 % pacientů), lomivost zubů a v neposlední řadě papírová kůže (tenká a křehká). Zasažen je i kardiovaskulární systém a to například dilatací kořene aorty, která patří mezi nejčastější projevy a vede k regurgitaci aortální či mitrální chlopně. Pacienti s OI jsou také postiženi křehkostí měkkých tkání se sklonem ke značnému zhmoždění, snadné tvorbě hematomů a v neposlední řadě se objevuje nadměrná perspirace. (Bayer, 2011; Dungal, 2014)

5.3 Dědičnost - mutace genů COL1A1 a COL1A2

Naprostá většina jedinců postižených osteogenesis imperfecta má genetický defekt kolagenu typu I, a to buď v jeho kvantitě, nebo v jeho kvalitě. Mutace vede k poruše jeho tvorby nebo prostorového uspořádání (porucha orientace hydroxyapatitu při mineralizaci novotvořené tkáně). Kolagen typu I je primárním proteinem kostí a pojivových tkání, tedy ligament a šlach. Dochází ke změnám na skeletu a mechanických vlastností kostí vůbec, které jsou zapříčiněny defektem osteoblastů. Osteoblasty jsou vlastní buňky produkující poškozený kolagen I, a proto dochází v důsledku narušení průběhu osifikace ke stavbě vadných kostí. Přesněji vzniká více resorpčních kavit, zvětšuje se hustota osteocytárních lakun a snižuje se pružnost kostí. Pro osteoblasty je riziková jejich nedostatečná maturace, tedy vadné dozrávání, i nezralé osteoblasty ale stimulují zrání osteoklastů, čímž dochází k zvyšování resorpce a tím úbytku kostní hmoty. Jak bylo ale v předchozích kapitolách popsáno, postiženy jsou i ostatní tkáně kolagen obsahující. Na molekulární úrovni genetiky jde o poruchu syntézy kolagenu lokalizovanou na 7. a 17. chromozomu. Celkově

bylo zmapováno více než 1 300 různých mutací v genech COL1A1 (kolagen I. alfa 1) a COL1A2 (kolagen I. alfa 2). (Dunl, 2014; Bayer, 2017)

Autozomálně dominantně jsou děděné tradiční Sillencovy typy I až IV (dále se budu podrobněji věnovat pouze těmto typům tohoto onemocnění), které jsou zároveň spojovány s mutací kolagenu I. typu a v roce 2000 popsáný typ V, u kterého ale nedochází k poškození kolagenu. Tedy pokud jeden z rodičů trpí dominantním typem OI, je 50% riziko výskytu pro každé z jeho/jejích dětí. Tyto typy tvoří úhrnně 85–90 % ze všech případů OI. Přesněji popsané mutace COL1A1 tvoří 52,4 % a zastoupení mutací COL1A2 je 31.5 %. Etiopatogeneze dominantních typů osteogenesis imperfecta je způsobena mutací genů tvořících kódující řetězec kolagenu typu I. – COL1A1 mutace genu pro alfa řetězec kolagenu I. typu lokalizovaného na chromozomu 17 a tvořeného 51 exony (lokus 17q21.3–q22) nebo COL1A2 mutace genu pro kolagen I, alfa 2 lokalizovaného na chromozomu 7 a tvořeného 52 exony (lokus 7q21.3–q22.1). (Bayer, 2011; Bayer, 2017; Marini, 2013; Šormová, 2011)

V zásadě se mohou mutace těchto dvou genů manifestovat dvěma způsoby: 1) dojde k syntéze nižšího počtu, syntetizuje se přibližně polovina normálního množství, kolagenu typu I respektive jeho alfa řetězců nebo 2) dojde k produkci proteinu s defektní strukturou. Produkce nižšího počtu kolagenních fibril je spojována s nedeformující OI I. typu. Tento stav může být způsoben nulovou (null) mutací, kdy dochází ke změně smyslu ve čtení kodonů. Substituce jediného nukleotidu vede k tvorbě STOP kodonů (přítomnost těchto STOP kodonů ukončuje transkripci DNA). Snížená exprese proteinu může být také důsledkem sestřihových mutací pre-mRNA, za předpokladu, že při nich došlo k vytvoření STOP kodonu nebo retenci intronu v mRNA. Zatímco deformující typy OI II, III a IV vznikají na základě mutací ovlivňujících strukturu kolagenu. Tyto změny struktury jsou z 80 % způsobeny missense mutací⁷ (substituce glycinu) a zbylých 20 % tvoří frameshift mutace zahrnující inzerci/deleci jednoho nebo více nukleotidů (výsledné číslo není dělitelné třemi) nebo stříhové mutace (splice-site mutace) vedoucí k přeskočení exonu

⁷ Dle definice je mutace missense substitucí jediného nukleotidu, která (na rozdíl od tiché mutace) vede ke změně kodonu a tím zároveň k translaci jiné aminokyseliny na stejné pozici. (Scott, Meldrum, 2005)

ve výsledné mRNA nebo vytvoření nového místa sestřihu v pre-mRNA. Substituce glycinu, a to jak v alfa 1, tak v alfa 2 řetězci (kolagen I. typu je trojitou šroubovicí, syntetizovanou jako prokolagen ze tří řetězců – dvou proalfa 1 řetězců a jednoho proalfa 2 řetězce), vedou k posttranslačním změnám. Pouze jedna pětina (19 %) těchto substitucí glycinu v genu COL1A2 pro alfa 2 řetězec je latentních, zatímco v genu COL1A1 pro alfa 1 řetězec jde o více než jednu třetinu (35,6 %). Nejškodlivější jsou substituce glycinu za glutamin, kyselinu asparagovou, arginin nebo valin. (Šormová, 2011; Marini, 2013)

Nejdůležitější aminokyselinou alfa řetězce je glycin (Gly), který vytváří vazby uvnitř řetězce. Každá třetí pozice v 338krát opakující se sekvenci obsahuje glycin (Gly-X-Y, kde X a Y jsou často prolin a hydroxyproline, v tomto pořadí), který je potřeba pro správné složení alfa řetězce do útvaru trojšroubovice. Kolem 75 až 80 % strukturálních defektů kolagenu I. typu je výsledkem substituce glycinu jinou aminokyselinou. To má za následek poškození formace triplehexilu. (Šormová, 2012)

Typ I je nejčastějším typem a to v poměru 2,4–4,7 : 100 000, naopak typ IV (společně s typem II) je nejvzácnějším typem a jeho četnost v populaci není přesně známa. Dle OMIM pro fenotyp OI II, může být četnost výskytu 1 : 60 000 narozených dětí. U typu I je v tkáních méně kolagenu, ale jeho struktura je normální. Naopak u typu IV je struktura kolagenu I defektní. (Bayer, 2011; Dunl, 2014)

Název formy OI	Klinický typ	Mutace genů	Dědičnost
Mírná, nedeformující OI s modrou sklérrou	I	COL1A1, COL1A2	dominantní
Perinatálně smrtelná OI	II	COL1A1, COL1A2	dominantní
		CRTAP, LEPRE1,	recesivní
Progresivně deformující OI	III	COL1A1, COL1A2	dominantní
		BMP1, CRTAP, FKBP10	recesivní
		LEPRE1, PLOD2, PPIB	recesivní
		SERPINF1, SERPINH1	recesivní
		TMEM38, WNT1	recesivní
Často proměnná OI s normálními sklérami, středně deformujícím	IV	COL1A1, COL1A2	dominantní
		WNT1	dominantní
		CRTAP, PPIB	recesivní

Tabulka č. 1 – Klasifikace typů osteogenesis imperfecta

6 Sticklerův syndrom

Sticklerův syndrom (OMIM #154700) byl poprvé popsán v roce 1965 Dr. G. B. Sticklerem. Stejně jako předchozí onemocnění, i toto je autozomálně dominantním onemocněním, a to pojivových tkání. Četnost tohoto onemocnění je méně než 1:10 000 (v rozmezí mezi 1 : 7 500 a 1 : 9 000). (Hoornaert, 2010) Pro Sticklerův syndrom (nebo také dědičnou progresivní arthro-ofthalmopatii) jsou typické oční, skeletální/kloubní, orofaciální a sluchové projevy. (Van Camp, 2006)

Ačkoliv je Sticklerův syndrom klinicky značně variabilní, mělo by na něj být pamatováno v diferenciální diagnostice při přítomnosti deformit páteře a dvou či více z následujících znaků: těžká krátkozrakost, odchlípení sítnice, rozštěp patra, hypoplazie v oblasti obličeje, generalizovaná hypotonie, kloubní hypermobilita a artropatie. (Letts, 1999)

6.1 Klasifikace

Na základě alelické heterogenity rozlišujeme několik typů Sticklerova syndromu. Jde o klinickou subklasifikaci založenou na přítomnosti či nepřítomnosti očního fenotypového projevu a jeho charakteru. Toto rozdělení poté poměrně dobře koreluje s genotypem. Sticklerův syndrom I typu (také „membranous type“) je způsoben heterozygotní mutací genu COL2A1. Tento typ je spojován s mírnou senzorineurální ztrátou sluchu (a to převážně pro vysoké tóny) a jako jediný i s výskytem skolióz. Sticklerův syndrom II. typu (také „beaded“ viterous) je způsoben heterozygotní mutací genu COL11A na chromozomu 1p21.1. V neposlední řadě typ III (také „non-ocular“) se vztahuje k mutacím genu COL11A2, umístěných na chromozomu 6p21.32, ale ve fenotypu se neprojevuje postižením oka. U posledních dvou typů (typ II a III) se vyskytují závažnější poruchy sluchu než u I. typu a pro mutace genu COL2A1 a COL11A1 jsou typické oční projevy, zatímco u mutací genu COL11A2 se tyto projevy nevyskytují. (Hoornaert, 2010; OMIM; Faber, 2000)

V poslední době jsou popisovány další nové formy tohoto onemocnění, jako například recesivní forma Sticklerova syndromu, způsobená mutací genu COL9A1 – u typu IV na chromozomu 6q13 a u typu V na chromozomu 1p34. (Hoornaert, 2010; OMIM)

6.2 Klinický obraz se zaměřením na pohybový aparát

Nejnápadnější jsou oční projevy jako krátkozrakost, vitreoretinální degenerace, šedý zákal a také odchlípení sítnice. Sticklerův syndrom je nejčastější příčinou rhegmatogenního odchlípení sítnice (amoce) v dětství s následným rizikem retinálních trhlin, které jsou častou příčinou slepoty. (Richards, 2000) Typickými změnami v obličeji je nedostatečné vyvinutí jeho střední části (hypoplasie), široký kořen nosu, zubní abnormality, mikrognatie (malá mandibula, malá brada) a rozštěp patra. (Van Camp, 2006) Kombinace posledních dvou, tedy spojení rozštěpu patra ve tvaru "U" a mikrognatie se nazývá Pierre-Robinova sekvence (dříve syndrom). Při narození jde o život ohrožující anomálii objevující se až u 25 % případů. (Nussbaum, 2016; Rose, 2001) Tyto obličejové rysy se s věkem stávají méně nápadnými. Naopak již před dovršením 40. roku života dochází k rozvoji osteoartritidy velkých kloubů, která započala svůj rozvoj již v pubertě a je spojena s bolestmi kloubů v dětství. V důsledku osteoartritidy dochází k totálním artroplastikám kloubů, a to již věku 20 let. Sekundárním efektem kraniofaciálních anomálií jsou poruchy až ztráty sluchu a to buď senzineurálního, převodního nebo i kombinovaného typu. S věkem jsou poruchy sluchu častější, stejně jako se častěji objevuje prolaps mitrální chlopně. (Van Camp, 2006; Rose et al., 2001)

Přibližně v 80 % případů se setkáme s muskuloskeletální projevy. Tyto projevy zahrnují tenké končetiny s vážnou svalovou hypoplazií a hypotonií (často připodobňovanou k marfanoidní stavbě těla, ačkoliv tělesný vzrůst je normální). U většiny případů najdeme radiologický důkaz o nepravdělnosti kloubního povrchu svědčící o epifyzální dysplazii. Často je přítomna také kloubní hypermobilita, která vede k nestabilitě, sublucacím či dislokacím v kloubech. Pro kyčelní kloub je typická protruze acetabula, coxa valga nebo nekróza podobající se Calve-Legg-Perthes. Mnohdy pozorujeme hrudní deformity jako pectus excavatum nebo pectus carinatum. Popisované změny na osovém skeletu zahrnují spondylolýstézy, platyspondylie, skoliózu, hyperkyfózu a Scheuermannově nemoci podobnou kyfózu. (Již Stickler ve své původní práci popisoval abnormality páteře.) (Van Camp, 2006; Rose et al., 2001)

Ve studii Roseho a spol. (2001) zjistili skoliózu u 34 % z 53 zkoumaných pacientů. Přičemž za skoliózu bylo považováno zakřivení páteře větší než 10°. Dokonce 73 %

zkoumaných mělo abnormality terminálních ploch obratlů, 64 % Schmorlovy uzly⁸, 43 % platyspondylia a 43 % Scheuermannově nemoci podobnou kyfózu (u 14 z těchto 23 šlo o hyperkyfózu hrudní páteře). Tato kyfóza byla definována minimálně 5° vklíněním tří po sobě jdoucích obratlových těl. Mimo to 85 % dospělých pacientů trpělo chronickou bolestí zad (67 % účastníků). Pouze jeden ze všech zkoumaných netrpěl žádnou abnormalitou páteře a pouze u dvou ze zkoumaných jejich stav vyžadoval operativní řešení (operativní korekce skoliózy, laminektomie Lp pro útlak míšního kořenu). Ze závěrů studie vyplývá, že abnormality páteře progredují s věkem a jsou spojeny s bolestí zad a také, že ačkoli je skolióza běžná pro toto onemocnění, jen zřídka vyžaduje korzetovou terapii či chirurgickou léčbu. (Rose et al., 2001)

Patofyziologie abnormalit osového systému nebyla plně vymezena, ale Rose et al (2001) uvádí, že mutace fibrilárního kolagenu typické pro toto onemocnění podle všeho vedou k malformacím a oslabení meziobratlových plotének a povrchu obratlových těl. Obratlové deformity, skolióza a kyfotizace páteře jsou pravděpodobně důsledkem nestandardní chondrifikace nebo enchondrální osifikace v průběhu vývoje. Výsledkem toho je abnormální růst obratlů s exacerbací degenerativních změn v dospělosti. Generalizovaná hypermobilita, zaznamenaná u tohoto onemocnění, patrně ještě urychluje tento proces. (Rose et al., 2001)

6.3 Dědičnost - mutace genu COL2A1

Toto onemocnění je děděno autozomálně dominantně a to mutací v genech pro kolagen II a XI – COL2A1 (Sticklerův syndrom I typu), COL11A1 (Sticklerův syndrom II typu) a COL11A2 (Sticklerův syndrom II typu). Avšak u většiny pacientů tímto onemocněním postižených se vyskytuje právě mutace genu pro alfa 1 podjednotku kolagenu typu II – COL2A1, který je umístěn na chromozomu 12q13.11. (Van Camp, 2006)

⁸ Schmorlovy uzly jsou popisovány jako výhřez meziobratlové ploténky do těla obratle skrz oslabenou část povrchu obratlového těla. Toto oslabení vzniká například v důsledku změn cévního zásobení, přerušením v průběhu osifikace v prvních dvou dekáдах života, při Scheuermannově nemoci, infekci, traumatu a dalších. Schmorlovy uzly jsou běžné v dolním hrudním a bederním segmentu páteře, což je přičítáno vysokému zatížení obratlů v těchto segmentech. (Abbas, 2017)

Většina mutací genu COL2A1 (více než 90 %) způsobených funkční ztrátou funkce (loss-of-function mutation) identifikovaných u pacientů se Sticklerovým syndromem vede k tzv. nonsense-mediated decay – což je dle Millera a Pearce (2014) evolučně zachovaný systém kontroly kvality mRNA všech eukaryotních buněk, který odbourává transkripci obsahující nezralý terminální kodon (premature termination codons – PTC). Naproti tomu, missence mutace (obvykle substituce aminokyselinou glycine) genu COL2A1 obvykle vede ke krátkozrakosti, achondrogenezi typu II/hypochondrogenezi, vrozené spondyloepifyzární dysplazii, Kniestově dysplazii, spondyloperiferální dysplazii a Torrancově dysplazii. (Hoornaert, 2010)

Ve studii Hoornaerta (2010) zahrnující 188 jedinců (z nichž u 100 byl rozeznán Sticklerův syndrom) se zjistilo, že mutace genu COL2A1 jsou rozloženy po celém genu bez oblastí zvaných „hot spot“. Tyto mutace zahrnovaly 77 různých kombinací mutací včetně delece celého genu či jeho duplikace. (Hoornaert, 2010)

Závěr

Z poznatků k tomuto tématu získaných vyplývá, že nejčastěji se se skoliózou setkáme u následujících autozomálně dominantních onemocnění: Marfanův syndrom, Osteogenesis imperfecta typu I, III a IV a Sticklerův syndrom I. typu. U Marfanova syndromu je podle Gentské nosologie skolióza větší než 20° jedním z hlavních znaků pro dané onemocnění a je dokonce jedním s velkých kritérií pro stanovení diagnózy.

U Marfanova syndromu se skolióza vyskytuje u 50–64 % postižených (v závislosti na jednotlivých studiích). Nejčastější je thorakolumbální a hrudní typ skoliotické křivky. Například ve Sponsellerově studii (1995) byly oba tyto typy shodně zastoupeny ve 22 %. Uvádí se převaha pravostranného zakřivení v dolním hrudním úseku a levostranné zakřivení v bederním úseku. Oproti idiopatické skolióze je zde vyšší zastoupení trojitých křivek.

Pro osteogenesis imperfecta platí, že se setkáváme s vyšším výskytem a zároveň závažnějšími formami skolióz u typu III než u typů I a IV, u kterých se vyskytují spíše mírnější formy a u typu I skoliózy způsobené zlomeninami obratlů. Celkově se výskyt tohoto symptomu pohybuje mezi 39–82 % dle jednotlivých studií, které se ale shodují, že jeho výskyt a závažnost se zvyšuje s věkem. Dle Sata (2016) je výskyt skoliózy u jednotlivých typů OI následující: OI III. typu 89 %, OI IV. typu 61 % a u OI I. typu 36 %. Převažuje tendence k rozvoji závažnějších deformit v oblasti hrudní páteře – více než polovina všech skoliotických křivek je přítomna v hrudním úseku. Typická je pouze jednoduchá křivka s pravostrannou konvexitou.

Posledním z blíže popsanych autozomálně dominantních onemocnění s výskytem skoliózy je Sticklerův syndrom I. typu s 34% výskytem. Stejně jako u OI skoliotické zakřivení progreduje s věkem a je spojováno s bolestmi zad.

Všechna tato tři onemocnění jsou spojena s mutací genů pro proteiny pojivových tkání, včetně kostí. Jde o mutaci genu pro fibrilin-1, kolagen I, alfa 1 a alfa 2 a kolagen II, alfa 1. Marfanův syndrom je způsoben mutací genu pro fibrilin-1, který je hlavní složkou mikrofibril. U osteogenesis imperfecta nedochází pouze ke změnám skeletu, ale jsou postiženy také šlachy, vazy a ostatní tkáně obsahující kolagen a to v souvislosti

s narušením kvality či kvantity kolagenu I. U Sticklerova syndromu se skolióza vyskytuje při mutaci genu pro kolagen II.

U Marfanova syndromu je kloubní hypermobilita zařazena mezi malá kritéria diagnostiky a i u OI a Sticklerova syndromu je jedním z typických klinických projevů. Hypermobilita kloubů a jejich nestabilita je způsobena ligamentózní laxitou (změknutím vazivového aparátu a povolením kloubních pouzder) a také hypotonií svalstva. Kvůli poškození genů pro hlavní složky pojivových tkání (fibrilin a kolagen) je ligamentózní laxita společným znakem uváděných onemocnění. Tato ligamentózní laxita je pak příčinou (nebo jednou z příčin) mnoha dalších společných znaků, jako je například právě skolióza/kyfoskolióza a dále také luxace a subluxace kloubů, pes planus, pes valgus a další.

Seznam použitých informačních zdrojů

1. ABBAS, Janan et al. In the quest for degenerative lumbar spinal stenosis etiology: the Schmorl's nodes model. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017, 18(1), 164. DOI 10.1186/s12891-017-1512-6
2. BALKÓ, Iva, Hana KABEŠOVÁ, Štefan BALKÓ a Eva KOHLÍKOVÁ. Příčiny kloubní hypermobility a její vztah ke sportovní činnosti. *Česká kinantropologie*. 2014, 18(4), 26-35. ISSN 1211-9261
3. BAYER, Milan et al. *Pediatric*. V Praze: Triton, 2011. Lékařské repetitorium. ISBN 9788073873882
4. BAYER, Milan. Osteogenesis imperfecta - současný pohled na problematiku. *Osteologický bulletin*. 2017, 22(3), 98-108. ISSN 1211-3778
5. BAYER, Milan. Osteogenesis imperfecta v dětském věku z pohledu klinika. *Mladá fronta: Zdravotnictví a medicína* [online]. 2011. Citováno 6.1.2019. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/osteogenesis-imperfecta-v-detskem-veku-z-pohledu-klinika-461267>
6. BERDISHEVSKY, Hagit et al. *Physiotherapy scoliosis-specific exercises – a comprehensive review of seven major schools* [online]. 2016, 1–52. Dostupné z: doi:10.1186/s13013-016-0076-9
7. BIRD, H. A. Joint hypermobility. *Musculoskeletal Care*. Wiley InterScience: 2007,5(1), 4-19. DOI: 10.1002/msc.91
8. BÖRM, Wolfgang; Wolfgang a MEYER, Frerk. *Spinale Neurochirurgie - Operatives Management von Wirbelsäulenerkrankungen*. Schattauer 2009. ISBN 978-3-7945-2577-5
9. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie. Třetí, upravené a doplněné vydání*. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-3817-8
10. DAEUBLER, BERND F. et al. Alterations of the Thoracic Spine in Marfan's Syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2006, 186(5), 1246-1251. DOI: 10.2214/AJR.05.0071

11. DE LOUBRESSE, Garreau, Christian et al. Spinal and pelvic parameters in Marfan's syndrome and their relevance to surgical planning. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume. 2006, 88, 515-9. DOI 10.1302/0301-620X.88B4.17034
12. DEMETRACOPOULOS, Constantine A a Paul D SPONSELLER. Spinal Deformities in Marfan Syndrome. *Orthopedic Clinics of North America* [online]. 2007, 38 (4), 563–572. Dostupné z: doi:10.1016/j.ocl.2007.04.003
13. DIETZ H.C. et al.. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991, 352, 337–339. Dostupné z: doi:10.1038/352337a0
14. DIETZ, H.C. et al., Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*. 2005, 9(1), 4-9
15. DUNGL, Pavel. *Ortopedie*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 9788024743578
16. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 9788024732404.
17. FABER, J. Clinical variability of Stickler syndrome with a COL2A1 haploinsufficiency mutation: implications for genetic counselling. *Journal of Medical Genetics*. 2000, 37(4), 318-320. DOI: 10.1136/jmg.37.4.318
18. FRANK, Cyril B., Ligament structure, physiology and function. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2004, 4. 199-201. Dostupné z: <https://www.ismni.org/jmni/pdf/16/21FRANK.pdf?q=ligament>
19. GJOLAJ, J. P., SPONSELLER, P. D., SHAH et all. Spinal Deformity Correction in Marfan Syndrome Versus Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine*. 2012, 37(18), 1558–1565. DOI:10.1097/brs.0b013e3182541af3
20. GLARD, Y., LAUNAY, F., EDGARD-ROSA, G., COLLIGNON, P., JOUVE, J. L., & BOLLINI, G. Scoliotic curve patterns in patients with Marfan syndrome. *Journal of children's orthopaedics*. 2008, 2(3), 211-6. DOI: 10.1007/s11832-008-0095-z
21. GRIM, Miloš, DRUGA, Rastislav. *Základy anatomie*. Praha: Karolinum, 2001. ISBN 8072621122
22. Maher, T. R., & Merola, A. A. A New Classification System of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Surgical Techniques for the Spine*. 2003, 24, 118-121. doi:10.1055/b-0034-48844

23. HOORNAERT, Kristien P et al. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype - phenotype correlation in a series of 100 patients. *European journal of human genetics*. EJHG, 2010, 18(8), 872-80. DOI: 10.1038/ejhg.2010.23.
24. HRUŠKOVÁ, Lucie a Ivan MAZURA. Defective collagen type I production in Czech osteogenesis imperfecta patients. *International journal on biomedicine and healthcare*. 2017, 5(1), 40-41. ISSN 1805-8698. Dostupné také z: <http://www.ijbh.org/>
25. HRUŠKOVÁ, Lucie a Jiří MAZURA. Poruchy genů a kolagenu typ I u českých pacientů s osteogenesis imperfecta. *International journal on biomedicine and healthcare*. 2016, 4(2), 7-9. ISSN 1805-8698. Dostupné také z: <http://www.ijbh.org/>
26. HRUŠKOVÁ, Lucie, Šárka PETRÁŠOVÁ, Daniela ZEMKOVÁ-HELLEROVÁ, Alena MAŘÍKOVÁ a Ivo MAŘÍK. Sticklerův syndrom – kasuistika. *Pohybové ústrojí*. Suppl. 2012, 19(1-2 Suppl.), 143-144. ISSN 1212-4575. Dostupné z: http://www.pojivo.cz/pu/PU_12_2012.pdf
27. HUDÁK, Radovan; KACHLÍK, David. *Memorix anatomie*. 4. vydání. Praha: Triton, 2017. ISBN 978-80-7553-420-0
28. KÁBRT, Jan a CHLUMSKÁ, Eva. *Lékařská terminologie: Učebnice pro lékařské fakulty*. 4.vyd. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1988. ISBN (váz.)
29. KASHII, Masafumi; KANAYAMA, Sadaaki; KITAOKA, Taichi; MAKINO, Takahiro; KAITO, Takashi a IWASAKI, Motoki. Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* [online]. 2018. ISSN 1435-5604. Dostupné z: doi:10.1007/s00774-018-0952-x
30. KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 8024612526
31. KOLÁŘ, Pavel. *Rehabilitace v klinické praxi*. Praha: Galén, 2009. ISBN 9788072626571
32. KONVIČKOVÁ, Svatava a Jaroslav VALENTA. *Biomechanika člověka: svalově kosterní systém*. Vyd. 2. Praha: Česká technika - nakladatelství ČVUT, 2006a, 177. ISBN 80-010-3424-0
33. KOUDELA, Karel. *Ortopedie*. Praha: Karolinum, 2004. ISBN 8024606542

34. LETTS, M., KABIR, A., & DAVIDSON, D. The Spinal Manifestations of Stickler's Syndrome. *Spine*. 1999, 24(12), 1260–1264. DOI:10.1097/00007632-199906150-00016
35. MARINI, Joan C. a Angela R. BLISSETT. New Genes in Bone Development : What's New in Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2013, 98(8), 3095–3103. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2013-1505
36. MARINI, Joan C. et al. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Current opinion in pediatrics*. 2014, 26(4): 500-7
37. MARINI, Joan C., BLISSETT, Angela R. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013, 98(8), 3095–3103. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1505>
38. MILLER, J. N., & PEARCE, D. A. Nonsense-mediated decay in genetic disease: friend or foe?. *Mutation research. Reviews in mutation research*. 2014, 762, 52-64. DOI: 10.1016/j.mrrev.2014.05.001
39. MLÍKA, Radek, A. HENNES a Alois KROBOT. Klasifikace skolióz - chirurgická a klinická dělení. *Rehabilitácia*. 2013, 50(3), 141-145. ISSN 0375-0922
40. NUSSBAUM, Robert L., Roderick R. MCINNES a Huntington F. WILLARD. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. Eighth edition. Philadelphia: Elsevier, 2016. ISBN 978-1-4377-0696-3
41. OVADIA, Dror. Classification of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Journal of children's orthopaedics*. 2012, 7(1), 25-28. DOI 10.1007/s11832-012-0459-2
42. RENSHAW, Thomas S., COOK, Robert S. a ALBRIGHT, James A. Scoliosis in osteogenesis imperfecta. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1979, 145: 163-167
43. RICHARDS, A., MARTIN, S., YATES, J. et al. COL2A1 exon 2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner syndromes. *British Journal of Ophthalmology*. 2000, 84(4), 364-371. DOI: 10.1136/bjo.84.4.364
44. RICHARDS, B., SUCATO, D., KONIGSBERG, D., & OUELLET, J. Comparison of Reliability Between the Lenke and King Classification Systems for Adolescent

- Idiopathic Scoliosis Using Radiographs That Were Not Premeasured. *Spine*. 2003, 28(11), 1148–1156. DOI:10.1097/00007632-200306010-00012
45. ROBIN, N. H. et al. Stickler Syndrome. *GeneReviews* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2000. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/>
 46. ROSE, P. S. et al. Thoracolumbar spinal abnormalities in Stickler syndrome. *Spine*. 2001, 26(4), 403-409. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.525.8064&rep=rep1&type=pdf>
 47. SANGOLE, A. P. et al. Three-dimensional classification of thoracic scoliotic curves. *Spine*. 2009, 34(1), 91-99. DOI 10.1097/BRS.0b013e3181877bbb Dostupné z: https://journals.lww.com/spinejournal/Abstract/2009/01010/Three_Dimensional_Classification_of_Thoracic.17.aspx
 48. SATO, Atsuko; OUELLET, Jean; MUNETA, Takeshi; GLORIEUX, Francis H. a RAUCH, Frank. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2 mutations — genotype – phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. *Bone* [online]. 2016, 86, 53–57. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2016.02.018
 49. SCOTT, R. J., & Meldrum, C. J. Missense mutations in cancer predisposing genes: can we make sense of them?. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2005, 3(3), 123-7. doi:10.1186/1897-4287-3-3-123
 50. SNEAD, M., YATES J.. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1999, 36(5), 353-359. DOI: 10.1136/jmg.36.5.353
 51. SOSNA, Antonín. *Základy ortopedie*. Praha: Triton, 2001. ISBN 8072542028.
 52. SPONSELLER, Paul et al. The Thoracolumbar Spine in Marfan Syndrome. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 1995, 77(6), 867-76. ISSN: 00219355
 53. ŠORMOVÁ, L., MAZURA, I. Osteogenesis Imperfecta Type I-IV, the Collagenous Disorder of Connective Tissue in Czech Population. *European Journal for Biomedical Informatics*. 2011, 7(1), 59-64. ISSN 1801-5603. Dostupné z:

<https://www.ejbi.org/scholarly-articles/osteogenesis-imperfecta-type-iiv-the-collagenous-disorderof-connective-tissue-in-czech-population.pdf>

54. ŠORMOVÁ, Lucie, Ivan MAZURA a Ivo MAŘÍK. Mutation analysis of the COL1A1 gene in Czech patients affected by osteogenesis imperfecta, type I-IV. *European journal for biomedical informatics* [online]. 2012, 8(5), 31-38 [cit. 2019-02-19]. ISSN 1801-5603. Dostupné z: http://www.ejbi.org/img/ejbi/2012/5/Sormova_en.pdf
55. TING, B. L. at al. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *Journal of children's orthopaedics*. 2010, 4(6), 545-51. DOI: 10.1007/s11832-010-0295-1
56. TINKLE, B. T., SAAL, H. M. Committee on genetics Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics*. 2013, 132 (4), 1059-1072. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/4/e1059.long>
57. URBAN, Jill a ROBERTS, Sally. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis research & therapy*. London: BioMed Centra. 2003, 5(3), 1. ISSN: 1478-6362 Dostupné z: https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar629?utm_source=jesus&utm_medium=Facebook&utm_campaign=health
58. VALENTA, Jaroslav; KONVIČKOVÁ, Svatava. *Biomechanika člověka: svalové kosterní systém*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 1996. ISBN 80-01-01452-5
59. VAN CAMP, Guy et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *American journal of human genetics*. 2006, 79, 449-57. DOI: 10.1086/506478
60. VÉLE, František. *Kineziologie: přehled klinické kineziologie a patokineziologie pro diagnostiku a terapii poruch pohybové soustavy*. Vyd. 2. Praha: Triton, 2006. ISBN 80-7254-837-9
61. WIDMANN, Roger, F. et al. Spinal Deformity, Pulmonary Compromise, and Quality of Life in Osteogenesis Imperfecta. *Spine*. 1999, 24(16), str. 1673. doi:10.1097/00007632-199908150-00008. Dostupné z: https://journals.lww.com/spinejournal/Abstract/1999/08150/Spinal_Deformity,_Pulmonary_Compromise,_and.8.aspx

Seznam zkratek

CSVL – central sacral vertical line

CT – Computer tomography, počítačová tomografie

Cx – vertebrae cervicales (krční obratle)

et al. – et alii („a kolektiv“)

Lig. – ligamentum

Ligg. - ligamenta

Lx – vertebrae lumbales (bederní obratle)

m. – musculus

mm. – muscoli

MR – magnetická rezonance

OI – osteogenesis imperfecta

PIP – proximální interfalangeální kloub

SD – Standard Deviation, tzn. směrodatná odchylka

Thx – vertebra thoracicae (hrudní obratle)